

# MODELO ESTOCÁSTICO PARA LA TRADUCCIÓN DE PROTEÍNAS

**Omar González Amezcua**

**Alberto López Olivares**

UANL-FCFM

Universidad Autónoma de Nuevo León  
Facultad de Ciencias Físico Matemáticas  
San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México

## **Resumen:**

Se propone un marco teórico que permite modelar y estudiar la traducción de proteínas por parte del complejo molecular denominado polisoma. El modelo es muy general y no incluye detalles específicos de la compleja bioquímica realizada por el sistema. Partiendo de una ecuación estocástica para la función de probabilidad del número de ribosomas a un tiempo dado, se calcula su densidad como función de la longitud de la cadena de ARNm. Se analiza además la dependencia en cadenas con secuencias de codones iguales y diferentes. Se estudian los efectos que se generan en la densidad de ribosomas, cuando las distintas frecuencias de reacción muestran dependencia armónica y gaussiana en el tiempo. Los resultados muestran efectos que pueden ser importantes para lograr una traducción con velocidades diferenciadas, lo cual eliminaría efectos de tráfico en la difusión de ribosomas.

## **Palabras claves:**

ribosoma, ARNA, traducción de proteínas, modelos estocásticos, cadenas de Markov

## Introducción

Los sistemas celulares son altamente complejos y realizan una gran cantidad de funciones de forma coordinada y eficiente. Uno de estos mecanismos es la construcción de proteínas específicas a partir de la información genética almacenada en la molécula de **ADN** [1]. De forma esquemática todo el proceso de traducción es llevado a cabo en varias etapas, que son: una etapa inicial en la que se copia la molécula de ADN, que contiene la información para producir la proteína, a una molécula llamada ARN mensajero (**ARNm**). Una etapa de acoplamiento, a la cadena de ARNm, de dos moléculas altamente especializadas que conforman el agregado llamado **ribosoma** [1], al conjunto de ribosomas sobre la cadena de ARNm se le conoce con el nombre de polisoma. Finalmente se tiene una etapa de difusión del ribosoma sobre la cadena de ARNm. Así, el ribosoma lee (en forma de codones o tripletes) la información contenida en la secuencias del ARNm y la traduce en el ensamblado específico de diferentes aminoácidos, los cuales en última instancia formarían la proteína. Este proceso es altamente complejo y se encuentra sujeto a todo un conjunto de interacciones específicas y locales que se coordinan para generar el ensamble final de la proteína [2].

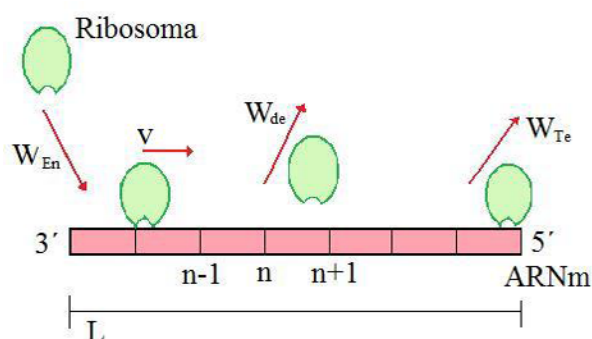
Durante los últimas décadas diferentes técnicas de biología molecular han permitido manipular el proceso de traducción a escala microscópica [3], incorporando por ejemplo, secuencias específicas en la cadena de ADN las cuales expresan proteínas con nuevas propiedades; se ha podido así generar: insulina humana, cultivos resistentes a parásitos, etc. Estos resultados muestran los grandes avances que se han logrado en la manipulación y control del proceso de traducción y expresión de genes, así como de la clonación de secuencias de ADN. Pero es sólo en fechas recientes que se ha empezado a estudiar el proceso desde una perspectiva analítica y teórica, tratando de generar modelos matemáticos cuantitativos que permitan controlar o conocer parámetros individuales del proceso de traducción [2,4, 10-13]. Para establecer estos modelos se puede partir de una visión microscópica tratando de establecer todas las interacciones presentes en el sistema a escala atómica, esto ha resultado muy complicado de establecer y ha tenido resultados parciales sólo con el uso de sistemas de super-cómputo. Sin embargo podemos adoptar una escala de campo medio, donde la estructura atómica y molecular del sistema es eliminada, al tomar en cuenta solo potenciales de interacción promediados y despreciar cualquier correlación entre los distintos elementos del sistema. Este punto de vista, sumado al hecho de que el sistema es en realidad una

colección de muchos cuerpos: moléculas de agua, iones cargados, distintos tipos de proteínas, moléculas de aminoácidos, etc; permite utilizar las herramientas de la física de sistemas estocásticos y dinámicos para modelar y comprender diversos procesos que el sistema realiza.

Para el sistema de traducción de proteínas se ha determinado que el número de ribosomas en la cadena de ARNm es una función que varía en el tiempo y en la posición a lo largo de la cadena [1,4]. Este hecho permite estudiar el sistema desde una perspectiva probabilística, donde el cálculo de la distribución de los ribosomas a lo largo de la cadena de ARNm, el flujo neto de ribosomas en la cadena, y las velocidades de difusión de ribosomas, son piezas clave en el modelado del proceso de traducción. Estas cantidades pueden ser calculadas analíticamente por medio de un modelo estocástico para los sistemas fuera del equilibrio termodinámico. Otra pieza importante del sistema de traducción es el acoplamiento de moléculas de degradación en cualquier etapa del proceso, las cuales interrumpen el proceso de traducción (ver **Figura 1**). Así, un modelo teórico del proceso de traducción permitiría, en principio, caracterizar estos parámetros y nos brindaría de un marco de trabajo para abordar problemas más complejos, los cuales comprenden la interacción de procesos que se llevan a cabo a diferentes escalas; característica principal de los procesos celulares implicados en el proceso de traducción.

## Marco teórico

Se considera un ensamble de cadenas de ARNm, el cual se encuentra en una solución de moléculas de ribosomas y de factores de degradación a una densidad en bulto que permanece constante [4,10, 11]. Se establece que la



**Figura 1.** Representación esquemática del proceso de traducción por parte del complejo ribosoma-cadena de ARNm. Se indican las diferentes frecuencias de reacción que se usan para estudiar la dinámica del sistema.



transcripción inicia a una frecuencia  $w_{En}$ , cuando una molécula de Ribosoma se une a la cadena de ARNm, y puede ser interrumpida espontáneamente con una tasa  $w_{Te}$ , los factores de degradación actúan a una frecuencia  $w_{de}$ , (ver Figura 1). Las constantes anteriores se suponen dependientes de tiempo, lo cual permite modelar una cadena de ARNm no uniforme (dependiente de la secuencia). La densidad de moléculas de ribosoma se asume pequeña, con la intención de evitar que entren en contacto entre sí. La dinámica del proceso de traducción se puede modelar como un proceso de Markov [4, 14], en forma de una ecuación maestra, de la forma:

$$\frac{dP_n(t)}{dt} = w_{En}(t)P_{n-1}(t) + w_{Te}(t)P_{n+1}(t) - (w_{En}(t) + w_{Te}(t))P_n(t)$$

donde  $P_n(t)$  es la probabilidad de que un número  $n$  de ribosomas se encuentre sobre la cadena al tiempo  $t$ . Los dos primeros términos del lado derecho de la ecuación, representan la probabilidad de generar un estado  $n$  partiendo de un estado anterior  $n-1$  y un estado posterior  $n+1$  ver **Figura 1**, el último termino es la probabilidad de no sufrir cambio. A esta ecuación diferencial de primer orden se le imponen las condiciones de frontera

$$P_0(0) = 1, \quad P_L(t > t_L) = P_n(t_L) \quad (1)$$

donde  $L$  es la longitud de la cadena de ARNm y  $t_L = L/v$  es el tiempo total estimado del proceso de traducción, el cual depende de la longitud de la cadena de ARNm y de su velocidad  $v$  promedio. Este parámetro  $v$  no se encuentra bien definido para el sistema, y para efectos de simplificar el modelo se entiende solamente como una velocidad media del todo el proceso [13]. Un análisis más riguroso de la dinámica del sistema podría; por ejemplo, establecer una velocidad dependiente de la etapa de traducción en la cadena de ARNm. Utilizando la ecuación maestra y la condición de normalización sobre  $P_n(t)$  es posible calcular el valor de expectación para el número total de ribosomas en la cadena  $M(t) = \langle n(t) \rangle$ , el cual evoluciona en el tiempo de acuerdo con:

$$\frac{dM(t)}{dt} = w_{En}(t) - w_{Te}(t)M(t) \quad \text{para } t < t_L \quad (2)$$

$$M(t) = M(t_L) \quad \text{para } t > t_L$$

la segunda ecuación establece un límite superior en donde el sistema llega a una situación de equilibrio estacionario, si las condiciones del medio permanecen sin cambio, y los parámetros  $L$ ,  $v$  y las frecuencias de reacción son constantes. La solución a esta ecuación diferencial depende de la forma funcional de las variables  $w_{En}(t)$  y  $w_{Te}(t)$ , que se analizan en los tres casos siguientes.

### Casos de estudio

**Caso A:** Frecuencias de acoplamiento independientes del tiempo  $w_{En}(t) = w_{En}$  y  $w_{Te}(t) = w_{Te}$ . Es decir una situación ideal que modela reacciones bioquímicas entre las diferentes moléculas que llevan a cabo la traducción, poco sensibles a la interacción con el medio, a los cambios de densidad, a las distintas configuraciones geométricas y a sus posibles correlaciones. Para este caso la solución a la ecuación (2) es:

$$M(t) = \frac{w_{En}}{w_{Te}} (1 - \text{Exp}[-w_{Te}t]) \quad \text{para } t < t_L \quad (3)$$

$$M(t) = \frac{w_{En}}{w_{Te}} (1 - \text{Exp}[-w_{Te}L/v]) \quad \text{para } t > t_L$$

La gráfica de la **Figura 3** (línea negra) muestra como el numero de ribosomas se incrementa de forma continua en el tiempo hasta alcanzar un valor constante de 22.5 para  $t = t_L$ . Los valores usados para evaluar los distintos parámetros libres de las ecuaciones son: la longitud de las cadenas de ARNm es variable en un rango de 10 a 2000 codones, el tiempo estimado que toma el proceso de traducción es de entre dos a cinco minutos [5], así el tiempo estimado para frecuencia de degradación  $w_{de} = 0.286$ ; por otra parte la velocidad  $v$  es fuertemente dependiente de las condiciones ambientales del medio, con un valor estimado de  $v = 600$  codones/min [6]. La frecuencia de termino total del proceso de traducción es aproximadamente estimada en  $w_{Te} = 0.24 \text{ min}^{-1}$  [7], mientras que la frecuencia de pegado es estimada en  $w_{En} = 10 \text{ rb/min}$  [8, 9]. Estos valores se usaron para generar todas las gráficas del presente trabajo, como valores de referencia constantes.

**Caso B:** Se asume una dependencia armónica para las frecuencias de acoplamiento de la forma:

$$w_{En}(t) = w_{En} - a \text{Sen}[kt] \quad (4)$$

$$w_{Te}(t) = w_{Te}$$

Es decir la frecuencia de avance del ribosoma depende del lugar que ocupa en la cadena de ARNm. De esta forma se intenta modelar un avance dependiente de la secuencia de traducción, se sabe que esta secuencia es aleatoria en cadenas pequeñas [10, 12] y está determinada por los tripletes que se encuentran en la cadena de ARNm, los cuales determinan el tipo de aminoácido que se agrega a la proteína. Para el sistema se asume una secuencia armónica que depende del valor  $k$  elegido, la **Figura 2** muestra  $w_{En}(t)$  para los valores de la frecuencias  $k=1.0$  (línea continua roja) y  $k=4.0$  (línea discontinua roja) a una amplitud fija  $a=4.0$ . Con esto se tiene una cadena de ARNm de secuencias ordenadas (el caso de secuencias aleatorias se está estudiando). La solución general es entonces:

$$M(t) = \frac{a}{w_{off}^2 + k^2} (w_{Te} \text{Sen}[kt] - k \text{Cos}[kt] + k \text{Exp}[-w_{Te}t]) \quad (5)$$

$$+ \frac{w_{En}}{w_{Te}} (1 - \text{Exp}[-w_{Te}t])$$

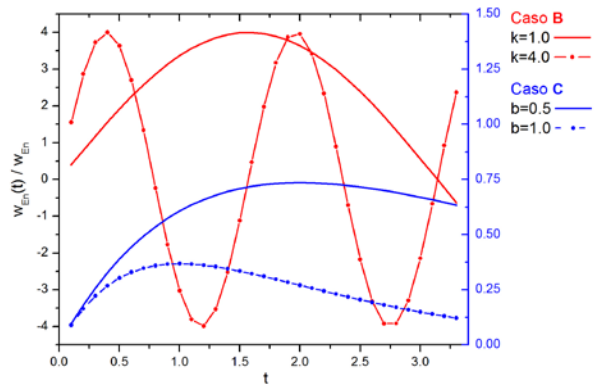
Para  $t < t_L$  y una expresión para  $t > t_L$  evaluando la ecuación (5) para el tiempo  $t=t_L$ . La Figura 3 muestra como el caso  $k=1.0$  genera un valor de  $M(t)$  mayor que el caso de frecuencias constantes, mientras que para el valor  $k=4$  se genera un valor con pequeñas oscilaciones alrededor del caso con frecuencia constantes. Notamos entonces que modular la frecuencia de oscilación de la función  $w_{En}(t)$  tiene un efecto importante sobre el cálculo de  $M(t)$  cuando se elige un periodo de oscilación grande y un efecto que se aproxima al valor con  $w_{En}$  constante cuando el periodo de  $w_{En}(t)$  es pequeño. Por tanto un valor de  $k$  pequeño indicaría, más que un efecto local y específico de la cadena de ARNm, un efecto global de todas las interacciones que se presentan sobre la cadena.

**Caso C:** Se asume una dependencia para las frecuencias de acoplamiento en forma de **campana gaussiana** de la forma:

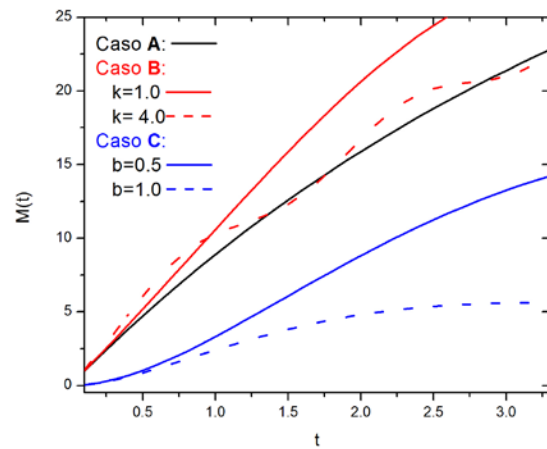
$$w_{En}(t) = w_{En} t \text{Exp}[-bt] \quad (6)$$

$$w_{Te}(t) = w_{Te}$$

Es decir, en los primeros pasos de la traducción tenemos una alta frecuencia de reacción que disminuye a medida que la traducción avanza. Esto dado que el inicio del proceso de traducción es la etapa crítica del sistema, ya que requiere de la sincronización y acoplamientos de una diversidad de procesos moleculares que deben de



**Figura 2.** Dependencia funcional de  $w_{En}(t)$  para los dos casos estudiados. Líneas rojas caso B, ecuación (4), y líneas azules caso C, ecuación (6)

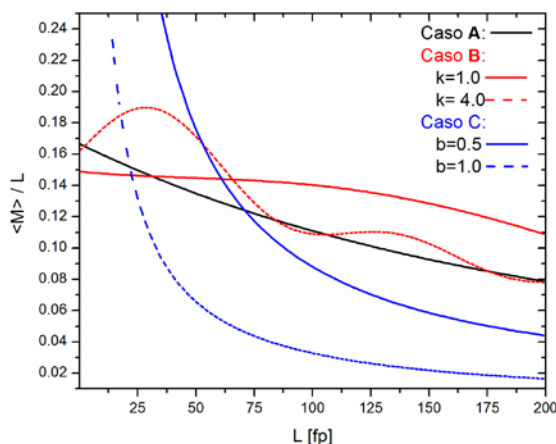


**Figura 3.** Valor de expectación  $M(t)$  para número total de ribosomas en la cadena de ARNm en función del tiempo. Línea negra es para el caso A, de frecuencias constantes. Líneas rojas el caso B de frecuencias armónicas, con amplitud fija  $a=4.0$ . Líneas azules el caso C, de frecuencias en forma de “campana”.

trabajar de forma secuencial y coordinada, lo cual genera una alta susceptibilidad de fracaso. Con la intención de compensar este efecto se induce una frecuencia de reacción alta  $w_{En}$  para tiempos pequeños. Mientras que, cuando la traducción ya ha iniciado y la nueva proteína está siendo sintetizada, el proceso es más estable, por lo que en este caso se propone una tasa de frecuencia  $w_{En}$  menor. Estas dos tendencias están representadas por la ecuación (6) para  $w_{En}(t)$ , e ilustradas en la **Figura 2** para el caso con  $b=0.5$  (línea azul continua) y  $b=1.0$  (línea azul discontinua). La solución a la ecuación diferencial (2) con las funciones (6) es:

$$M(t) = \frac{w_{En} \text{Exp}[-t w_{Te}]}{(w_{Te} - b)^2} (1 + \text{Exp}[t(w_{Te} - b)](t(w_{Te} - b) - 1)) \quad (7)$$

Nuevamente válida para  $t < t_L$ , y una expresión para  $t > t_L$  evaluando la ecuación (7) para el tiempo  $t=t_L$ . La **Figura 3** muestra la evaluación de  $M(t)$  para el valor de la constante  $b=0.5$  (línea azul constante) y  $b=1.0$  (línea azul discontinua). Su valor es creciente y menor que el de los dos casos anteriormente analizados para el todo valor de  $t$ . La figura muestra además que los valores estacionarios para los tres casos analizados de  $M(t=t_L)$  son diferentes entre sí (con un rango de diferencia entre el menor y el mayor de aproximadamente 31.0), con la excepción del caso A y el caso B para una modulación de  $k=4.0$ . Estos valores generan una tasa constante de producción de proteínas, que en principio puede ser



**Figura 4.** Densidad media de ribosomas calculada a partir de la ecuación (8) para los tres casos analizados. La notación usada es la misma a la de la figura 3. Para el caso C, la escala de valores en  $L$  pequeños se ajustó para efectos de poder comparar con las demás gráficas.

medido experimentalmente, lo cual permitiría discernir el tipo de interacción a utilizar en la definición de las frecuencias de reacción.

### Distribución para de $\langle M \rangle$

El valor de  $M(t)$  calculado en las expresiones anteriores depende de la edad y de la longitud de la cadena de ARNm. Con la intención de eliminar su dependencia temporal, promediamos sobre una población de cadenas de ARNm, las cuales se encuentran en diferentes etapas del proceso de traducción, mediante la siguiente expresión:

$$\langle M \rangle = \int_0^\infty M(t) \phi(t) dt \quad (8)$$

donde  $\phi(t)$  es la densidad de probabilidad de cadenas de ARNm a una edad determinada (función de peso), y es dada por:

$$\phi(t) = w_{de} \text{Exp}[-w_{de} t] \quad (9)$$

con  $w_{de}$  la frecuencia de degradación de cadenas de ARNm, la cual se asume constante, ver **Figura 1**. Utilizando esta definición para los casos estudiados anteriormente, obtenemos la función de distribución de ribosomas sobre la cadena de ARNm. Para el caso A la integral (8) es fácilmente calculada:

$$\frac{\langle M \rangle}{L} = \frac{w_{En}}{(w_{de} + w_{Te})L} (1 - \text{Exp}[-(w_{de} + w_{Te}) \frac{L}{v}]) \quad (10)$$

La **Figura 4** muestra que  $\langle M \rangle / L$  decae suavemente conforme la longitud de la cadena aumenta (línea negra). Para el caso B, ecuación (5), obtenemos una expresión más complicada y con mayor dependencia funcional de sus parámetros:

$$\begin{aligned} \frac{\langle M \rangle}{L} = & \frac{a}{w_{Te}^2 + k^2} \left( \frac{1}{w_{de}^2 + k^2} \right) [(w_{Te} - w_{de}) k^2 \text{Sen}[k t_L] - \\ & (w_{Te} w_{de} + k^2) k \cos[k t_L]] + \frac{a}{w_{de}^2 + k^2} \left( \frac{w_{de} k}{w_{Te} + w_{de}} \right) + \\ & \left( \frac{a}{w_{Te}^2 + k^2} \right) \left( \frac{w_{de}}{w_{Te} + w_{de}} \right) (a w_{Te} k - w_{Te} w_{de}^2 - k^2 w_{En}) \\ & \text{Exp}[-(w_{Te} + w_{de}) t_L] + \frac{w_{En}}{w_{Te} + w_{de}} \end{aligned} \quad (11)$$

Si en esta expresión tomamos los parámetros  $k=0$  y  $a=0$ , recuperamos la ecuación (10). La Figura 4, muestra la gráfica para el caso con constantes  $k=1.0$  (línea roja continua) y  $k=4.0$  (línea roja discontinua) las cuales no difieren mucho de la aproximación con  $w_{En}$  constante (caso A: línea negra). El caso con  $k=4.0$  muestra que se puede llegar a tener una traducción modulada por el lugar que ocupa el ribosoma en la cadena del ARNm, este mecanismo puede ser importante para evitar efectos de tráfico (contacto) entre los diferentes ribosomas presentes en la cadena de ARNm. Finalmente para el caso C tenemos:

$$\frac{\langle M \rangle}{L} = \frac{w_{de} w_{En}}{(b + w_{de})^2 (w_{de} + w_{Te}) L} \quad (12)$$

Nuevamente la **Figura 4** muestra la gráfica para los mismos parámetros estudiados en la **Figura 2**,  $b=0.5$  (línea azul continua) y  $b=1.0$  (línea azul discontinua). Sin embargo, para este caso la situación parece poco realista ya que para distancias pequeñas se tiene un valor  $\langle M \rangle$  muy grande (divergente, no mostrado en la figura para efectos de claridad) que decae a un valor cercano a cero en el caso de  $k=1.0$ . Por lo que es difícil esperar que se generen valores estacionarios y de equilibrio de producción de proteínas con esta dependencia funcional de las frecuencias de reacción.

## Conclusiones

Utilizando un modelo matemático simplificado para estudiar la dinámica de traducción proteínas por parte del complejo formado por Ribosomas y cadenas de ARNm, se ha caracterizado la difusión del ribosoma sobre la cadena de RNAm para casos en los que las frecuencias de reacción son constantes [10-13] y dependientes del tiempo. Se determinó que para el caso de una dependencia en forma de **campana**, el sistema es inestable y genera una difusión asintótica para tiempos pequeños y tiempos grandes, lo cual es poco probable que esté presente en el sistema de traducción. Se podrían eliminar estas divergencias si se propone un reescalamiento y se desplaza el origen de coordenadas en las ecuación (6).

El caso de una dependencia armónica para las frecuencias de reacción  $w_{de}(t)$ , muestra una dinámica que puede ser modulada por medio de la frecuencia  $k$  de oscilación, esto introduce un parámetro externo que es controlado de manera autoconsistente por el complejo. Este acoplamiento puede representar, por ejemplo, el efecto de una cadena que no es homogénea, efectos

de tráfico en la difusión de la molécula del ribosoma, disponibilidad de moléculas para la producción de la proteína, etc. El modelo ha permitido así el cálculo de valores promedio de cantidades que pueden ser importantes en el proceso de traducción; sin embargo, la inclusión de frecuencias cambiantes en el tiempo requiere de un análisis fino de las escalas de interacción y de los tiempos diferenciados del proceso, hecho que experimentalmente no se ha estudiado en detalle. El presente estudio es entonces un punto de partida para análisis más específicos y completo del proceso de traducción.

En el desarrollo de este trabajo han colaborado los miembros del Cuerpo Académico **Sistemas Complejos: Teoría y Simulación**, en particular han sido muy productivas las discusiones con **Héctor R. Flores Cantú** y **F. Javier Almaguer Martínez**. El trabajo contó con el apoyo del Programa de Fortalecimiento de Cuerpos Académicos SEP-PROMEP 2012-2013.

## Referencias

- [1] Ehrenberg, M. "Structure and function of the ribosome", Kungl. Vetenskaps-akademien. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2009/advanced-chemistryprize2009.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2009/advanced-chemistryprize2009.pdf) 2009.
- [2] Phillips, R. and Quake, S. R. "The biological frontier of physics". *Phys. Today*. Pp. 38. May 2006.
- [3] Strick, T., Rancois, J., Vincent, A. and Bensimon, D. "The manipulation of single biomolecules". *Phys. Today*. Pp. 46. October 2001.
- [4] Valleriani, A., Ignatova, Z., Nagar, A. and Lipowsky, R. "Turnover of Messenger RNA: Polysome statistics beyond the steady state". *Europhys. Lett.* Vol. 89. Pp. 58003. 2010.
- [5] Berenstein, J. A., Khodursky, A. B., Lin, P., Lin-Chao, S. and Cohen S. N. *Proc. Natl. Acad. Sci.* Vol. 99. Pp. 9697. 2002.
- [6] Bremer H. and Dennis P. P. "Escherichia coli and salmonella typhimurium: Cellular and Molecular Biology". Edited by Neidhardt F. C. American Society for microbiology. Pp. 1559. 1987.
- [7] Kurland G. O. *Annu. Rev. Genet.* Vol. 26. Pp. 29. 1992.
- [8] Jacques N. and Dreyfus M. *Mol. Biol.* Vol. 4. Pp. 1062. 1990.
- [9] Zhang D. and Ignatova Z. *PloS ONE*. Vol. 4. Pp. e5036. 2009.
- [10] Mollazadeh-Beidokhti, L., Deseigne, J., Lacoste, D., Mohammad-Rafiee, F. and Schiessel, H. "Stochastic model for nucleosome sliding in the presence of DNA ligands". *Phys. Rev. E*. Vol. 79. Pp. d31922. 2008.
- [11] Mollazadeh-Beidokhti, L., Mohammad-Rafiee, F. and Schiessel, H. "Active Nucleosome Displacement: A Theoretical Approach". *Biophys. J.* Vol. 96. Pp. 4387. 2009.
- [12] Chou, T. "Ribosome recycling, diffusion, and mRNA loop formation in translational regulation". *Biophys. J.* Vol. 85. Pp. 755. 2003.
- [13] Valleriani, A., Zhang, G., Nagar, A., Ignatova, Z. and Lipowsky, R. "Length-dependent translation of Messenger RNA by ribosome". *Phys. Rev. E*. Vol. 83. Pp. 042903. 2011.
- [14] Edward, A., Codling, M. J. and Benhamou, P. & S. "Random walk in biology". *J. R. Soc. Interface*. Vol. 5. Pp. 813. 2008.

## Datos de los Autores:

### Omar González Amezcua

Es profesor de Tiempo Completo en la Facultad de Ciencias Físico Matemáticas en la UANL. Sus líneas de investigación se desarrollan en tópicos relacionados con Sistemas Complejos y Materia Condensada Blanda, por ejemplo: teoría y simulación de sistema multicomponentes (polímeros, moléculas y membranas), teoría de coloides, estudio de sistemas biocomplejos.

Email: [omar.gonzalezamz@uanl.edu.mx](mailto:omar.gonzalezamz@uanl.edu.mx)

### Alberto Olivares López

Es egresado de la Facultad de Ciencias Físico Matemáticas de la UANL, en la generación 2011 y actualmente se está preparando para ingresar a un programa de posgrado.

**Dirección de los autores:** Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, CICFIM, Cd. Universitaria, Av. Universidad S/N, San Nicolás de los Garza, C.P 66451, Monterrey, Nuevo León, México.